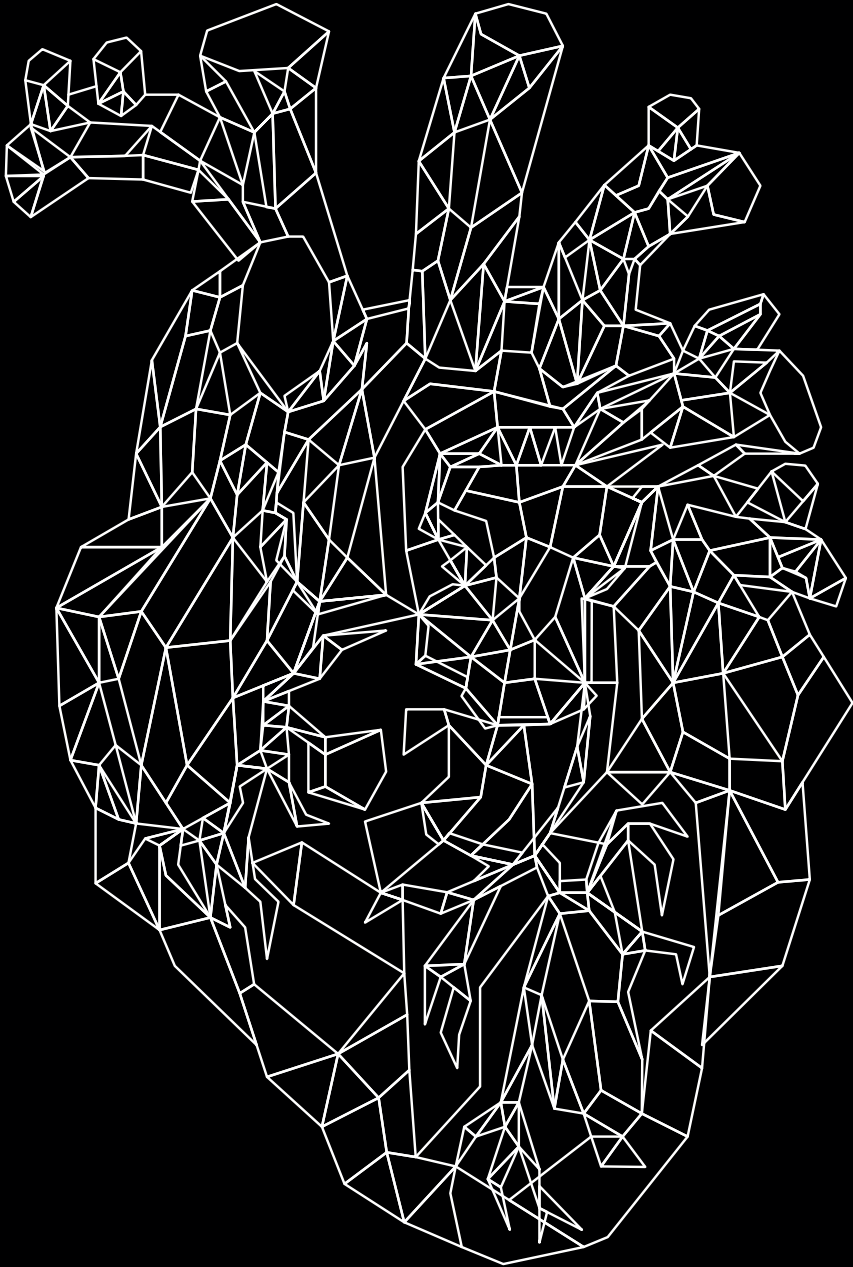


# RNA Targets in Cardiac Disease

Nederlandse Samenvatting

Joep Eding



## Nederlandse samenvatting

Hart- en vaatziekten zijn wereldwijd de grootste oorzaak van sterfte en ziektebelasting. Het hart kan op verschillende manieren ziek worden. De meest voorkomende daarvan is het hartinfarct. Door vernauwing, en uiteindelijk afsluiting, van de vaten die de hartspier van zuurstof voorzien kan een stuk van de hartspier afsterven. Hierdoor gaat een deel van de pompkracht verloren. Het resterende deel van het spierweefsel zal proberen hiervoor te compenseren, maar uiteindelijk zal het hart als geheel steeds slechter gaan pompen, met hartfalen als gevolg. Met medicatie wordt geprobeerd om deze achteruitgang van de hartfunctie zoveel mogelijk te voorkomen, maar het herstellen van de opgelopen schade is nog niet mogelijk. Hartfalen kan eveneens ontstaan door een erfelijke aanleg voor hartziekten. Deze erfelijke aanleg ontstaat door fouten in het DNA die ertoe leiden dat de hartcellen zich anders gedragen dan normaal, met een afwijkende hartfunctie tot gevolg.

## Van erfelijk materiaal naar celfunctie

### Van gen naar eiwit

Het erfelijk materiaal van de mens is vastgelegd in het DNA. Een kopie van het gehele DNA is vastgelegd in de kern van elke cel. Delen van het DNA, de genen, beschrijven blauwdrukken voor het maken van specifieke eiwitten. Om een nieuw eiwit te maken wordt eerst een kopie, messenger RNA, van het relevante stuk DNA gemaakt. RNA kan de celkern verlaten om in de rest van de cel als bouwtekening voor dat eiwit te dienen. Deze eiwitten zijn de bouwstenen van de cel en de moleculen die zorg dragen voor de uitvoer van celfuncties. Een verandering in welke eiwitten er gemaakt worden kan dus effect hebben op het gedrag van de cel, bijvoorbeeld op celdeling. Omdat eiwitten zo belangrijk zijn voor het functioneren van de cel, wordt het proces van eiwitproductie op meerdere niveaus gereguleerd.

### De rol van microRNAs

Naast de stukken DNA die een bouwtekening van een eiwit bevatten, zijn er ook stukken DNA waar RNA-kopieën van gemaakt worden die geen bouwtekening voor een eiwit bevatten. Deze groep RNA-moleculen heten non-coding RNAs. Onderdeel hiervan is een groep met hele kleine RNA-moleculen die microRNAs (verder miRs) heten. De functie van miRs is het reguleren van de eiwitproductie. Ze doen dit doordat ze opgenomen kunnen worden in een complex van enkele eiwitten (RNA-Induced Silencing Complex, RISC). In dit complex fungeert de miR als herkeningsmechanisme om gewone RNA-moleculen te binden. Elke miR heeft een aantal specifieke RNA-moleculen die het kan binden. Wanneer een RNA-molecuul gebonden wordt door een miR (en RISC), dan kan er geen eiwit meer gemaakt worden van dit RNA-molecuul. Op deze manier beïnvloeden miRs de eiwitproductie in een cel.

### Therapeutische beïnvloeding van eiwitproductie

In eerder onderzoek zijn manieren gevonden om, via het systeem van de miRs, de eiwitproductie in een cel te beïnvloeden en zo het gedrag van de cel te veranderen. Het is mogelijk om met kunst-miRs de productie van bepaalde eiwitten te remmen. Andersom is het mogelijk om met antimirs de werking van de miRs te blokkeren, hierdoor wordt de remming van de eiwitproductie van bepaalde RNAs opgeheven en wordt er juist meer van dat eiwit gemaakt.

## RNA-doelwitten bij hartziekten

Om een effectieve therapie te kunnen ontwikkelen die werkt door het beïnvloeden van de eiwitproductie is het nodig om heel goed te weten hoe deze middelen zich gedragen in een ziek hart. Daarnaast moeten deze middelen van buiten het lichaam komen en is het zaak om ze zo goed mogelijk om hun plek in het hart te krijgen. Tenslotte is het belangrijk om te weten van welke eiwitten de productie beïnvloed moet worden.

In **hoofdstuk 2** hebben we onderzocht hoe de functie van een antimir tegen *miR-208* verschilt tussen een gezond hart en harten met verschillende soorten hartziekten. We tonen hier aan dat het type hartziekte in belangrijke mate bepaalt op welke RNAs *miR-208* zich richt.

In **hoofdstuk 3** hebben we onderzoek gedaan naar de rechtstreekse injectie van antimirs in het hart. We onderzochten of injectie met een hydrogel ervoor zou zorgen dat de antimir beter op zijn plek zou blijven (retentie) dan injectie in water. De hydrogel gaf een kleine verbetering van de retentie van de antimir, maar niet voldoende om harten te repareren die door een hartinfarct beschadigd waren.

In **hoofdstuk 4** hebben we onderzoek gedaan naar nieuwe RNAs die kunnen worden beïnvloed ter behandeling van hypertrofe cardiomyopathie (HCM). HCM is een erfelijke hartziekte waarbij de hartspiercellen te groot worden en de hartspier als geheel daardoor te dik wordt. We hebben hartspierweefsel van patiënten met HCM gesplitst tot losse cellen. Vervolgens hebben we bepaald welke eiwitten er geproduceerd werden in elk van die cellen. Die informatie hebben we gekoppeld aan de grootte van de spiercellen.

In de discussie (**hoofdstuk 5**) worden de bevindingen uit de voorgaande hoofdstukken nog eens samengevat, besproken in het licht van de actuele literatuur en worden de mogelijkheden voor vervolgonderzoek besproken.